

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n° 795

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Alain DAIGNAN FORNIER de LACHAUX
né le 18 Mars 1936, à Blois (Loir et Cher)

Présentée et soutenue publiquement le : 14 Juin 1962

ETUDE D'UNE ASSOCIATION ANTISPASMODIQUE

EN PATHOLOGIE DIGESTIVE : le F.F. 725

Président : Mr. F. POILLEUX, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n° 795

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Alain DAIGNAN FORNIER de LACHAUX
né le 18 Mars 1936, à Blois (Loir et Cher)

Présentée et soutenue publiquement le : 14 Juin 1962

ETUDE D'UNE ASSOCIATION ANTISPASMODIQUE

EN PATHOLOGIE DIGESTIVE : 1e F.F. 725

Président : Mr. F. POILLEUX, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

UNIVERSITY OF MEDICINE OF PARIS

1882

1882

1882

DOCTORAT EN MÉDECINE

THÈSE

ALBUM D'ANALYSE FORMULES DE LABORATOIRE
DE LA MÉDECINE 1882, A PARIS (Paris et Cher)

Présentée et soutenue publiquement le : 18 Juin 1882



ETUDE D'UNE ASSOCIATION ANTIPYRETIQUE

EN PATHOLOGIE DIGESTIVE : 18 R.T. 1882

Président : Mr. F. FOLLIN, Professeur

EXAMINATEURS : A. F. M. L. R. AND DAVIN, FACULTY

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Jean VERNE
2^e ASSESSEUR } Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNÉ (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Boucleaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine

{ BOUR (H.)
LHERMITTE (F.)
PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	GABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) BUSSEY (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUEH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (N.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHÉRIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZIGONACI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUYERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DFBIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A.) pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A mes amis

A Monsieur le Professeur Félix POILLEUX

Professeur de Séméiologie et Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Chirurgie.

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A tous nos Maîtres dans les Hôpitaux

en hommage respectueux,
en témoignage de mon fidèle attachement,
et de ma profonde reconnaissance
pour leur enseignement.

A Monsieur le Docteur COURTOIS-SUFFIT

Chirurgien assistant des Hôpitaux

qui a bien voulu m'inspirer ce travail.

A Monsieur le Docteur BLATRIX

Chef de Service de Médecine
à l'Hôpital Intercommunal de Créteil

INTRODUCTION

La très grande fréquence des troubles fonctionnels de la sphère digestive est bien connue, tant des consultants de gastroentérologie, que du médecin praticien.

Douleurs, nausées, inappétence, migraines, impression de ballonnement, transits intestinaux accélérés ou ralentis, sont autant de sujets de doléances de nombreux malades.

Malgré un examen clinique attentif, des études radiologiques poussées il est fréquent que ces troubles ne puissent être rapportés à une étiologie organique certaine, permettant de leur opposer une thérapeutique médicale ou chirurgicale précise.

C'est à un traitement antispasmodique que le médecin est bien souvent obligé de se rallier

Régulariser le fonctionnement de la vésicule biliaire ou de l'intestin améliorer ou supprimer l'élément douloureux de la symptomatologie, tel est alors son but.

L'expérimentation clinique - dont nous rapportons les résultats - a porté sur un nouveau médicament le FF 725 qui associe l'action régulatrice déjà connue du Sorbitol à l'activité antispasmodique d'un dérivé des diphényl-propylamines : l'Hexadiphane.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

1 - LE SORBITOL

Les propriétés physiologiques et thérapeutiques du Sorbitol sont actuellement connues et largement utilisées.

Le Sorbitol, polyalcool hexahydrique possède une action cholécystokinétique et cholérétique, bien mise en évidence par CAROLI.

Le Sorbitol détermine deux types de phénomènes :

1) - une action sécrétrice :

- cholécystokinétique,
- cholérétique
- augmentation importante de sécrétion de tous les enzymes pancréatiques.

2) - une action accélératrice sur le transit du grêle.

A - ACTION SECRETRICE

1 - L'action cholécystokinétique a été mise en évidence par CAROLI à l'aide de cholécystographies orales et d'angiocholécystographies. Elle "début" par une contraction du fond de la vésicule apparaissant dès la quinzième minute après l'ingestion de produit et se poursuit par une contraction généralisée à l'ensemble de la vésicule, bien vue sur les clichés de la trentième minute, et, à la première heure, on assiste à une évacuation quasi totale de la vésicule.

Le produit est capable de déclencher l'effet cholécystokinétique de manière constante, l'effet sur la contraction est durable."

De plus cette action cholécystokinétique s'accompagne d'une ouverture du sphincter d'oddi.

Le Dr. B. WISSMER de Genève emploie les tubages duodénaux minutés pour mettre en évidence cette action cholécystokinétique.

Il a pratiqué 10 tubages duodénaux minutés en remplaçant l'huile d'olive ou le sulfate de magnésie par 20 g. de Sorbitol, en instillation dans la sonde d'Einhorn et il a constaté :

a) "un raccourcissement quasi constant du temps d'Oddi fermé; celui-ci par la technique habituelle, oscille entre 3 et 6 minutes (plus souvent 6 minutes) dans les cas normaux, a été régulièrement de 1 à 3 minutes dans nos 10 tubages prouvant ainsi un effet relaxateur sur le sphincter d'Oddi.

b) Le débit biliaire a toujours été augmenté. Alors que le temps vésiculaire de bile B est classiquement de 20 minutes pour un écoulement de 40 cm³ il a été en moyenne de 13 minutes pour un volume identique".

c) Enfin, le Dr. WISSMER constate qu'il s'agit d'une vidange complète de la vésicule.

~ Cette action serait due à la sécrétion de cholécystokinine

2 - Action cholérétique, elle a été mise en évidence par J. PLESSIER (Service du Dr. CAROLI) par tubage duodéal après instillation de 15 g. de Sorbitol, dissous dans 30 ml. d'eau à 37°.

Cet auteur obtient, par cette méthode, 125 ml. de bile en environ 1 heure (52') dont 43 ml. de bile B en 23'.

Soit 1/3 de bile B et 2/3 de bile C démontrant l'effet cholérétique majeur du Sorbitol.

3 - Augmentation importante de sécrétion de tous les enzymes pancréatiques.

Les travaux de V. VOKAC, A. SVATOS, J. PLESSIER, J. CAROLI montrent que l'application intraduodénale de Sorbitol détermine "une augmentation des enzymes pancréatiques par rapport à la sécrétion basale de :

- 84 % en ce qui concerne l'amylase,
- 96 % pour la lipase,
- 116 % pour la trypsine.

Par contre, l'injection intraveineuse de Sorbitol est sans effet.

L'expérimentation leur a permis d'affirmer que cette augmentation était due à la libération de pancréozymine endogène.

B - ACTION ACCELERATRICE SUR LE TRANSIT DU GRELE

Cette action serait due d'une part à l'action mouillante du Sorbitol, d'autre part à la sécrétion de Villikinine par la muqueuse duodénale comme tendait à le prouver les travaux de GATI, PLESSIER et SVATOS sur les mouvements des villosités intestinales, observés selon la méthode de KOKAS et LUDANY .

" Nous pouvons affirmer, après nos expériences, que le Sorbitol en application locale ou par voie intraveineuse, augmente le mouvement péristaltique de l'intestin et stimule également la motilité automatique. Il semble que cet effet soit réalisé par voie directe pharmacologique, mais l'augmentation de la motilité, réalisée par l'application de Sorbitol, fait penser que ce corps est capable de faire sécréter de la villikinine par la muqueuse duodénale".

Quoi qu'il en soit de cette action pharmacodynamique, le Sorbitol a une action nette sur le péristaltisme du grêle, comme en témoigne l'accélération du transit, radiologiquement observé par PORCHER et CAROLI.

Ces auteurs ont ajouté 30 g. de Sorbitol au lait baryté, ils observent : "une indifférence gastrique complète, l'estomac se comporte exactement comme il se comporte vis à vis du lait baryté classique, et surtout une accélération considérable du transit non seulement du grêle mais du colon puisque au bout de 45 minutes la tête de la colonne opaque est dans la partie haute du colon descendant". Ces auteurs préconisent cette méthode pour l'étude du transit du grêle et accessoirement, l'examen radiologique du colon quand le lavement baryté se révèle impossible.

Ces propriétés physiologiques du Sorbitol expliquent son intérêt thérapeutique, principalement dans les atonies ou hypotonies vésiculaires, les stases iléales ou colique, se manifestant par des symptômes variés : nausées, migraines, anorexie, hypochondralgies, troubles du transit, diarrhée ou constipation.

Cependant, nombre d'affections organiques ou de syndromes fonctionnels de l'appareil digestif s'accompagnent d'un élément spasmodique, plus ou moins intense ou douloureux, contre lequel le Sorbitol est sans action.

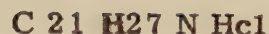
2. - L'HEXADIPHANE

L'Hexadiphane apparaît, par contre, comme un antispasmodique d'un intérêt certain.

A - CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

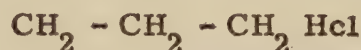
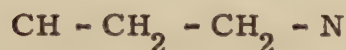
Dérivé de la série des diphenylpropylamines, il répond à la formule

suiivante :



de poids moléculaire 329, 90.

Formule développée :



L'Hexadiphane se présente sous la forme de cristaux ou poudre blanche microcristalline, inodore, d'un gout légèrement astringent et provoquant ensuite une légère insensibilisation de la langue.

Sa solubilité dans l'eau est de l'ordre de cinq à dix pour cent.

Il est moins soluble dans les acides minéraux dilués et plus dans le méthanol ou la solubilité est supérieure à dix pour cent.

Il en est de même pour l'éthanol et le chloroforme.

Il fond entre 194 et 196° C.

B - ETUDE DE LA TOXICITE

Cette étude a donné les résultats suivants :

La toxicité aiguë : Elle a été étudiée chez le rat et la souris.

Les résultats sont exprimés en dose létale 50 en milligrammes par kilogramme.

1 - Chez la souris, par vole veineuse, la dose létale 50 est de $35 \pm \text{mg/kg}$.; par vole orale $450 \pm 80 \text{ mg/Kg}$. par vole sous-cutanée $380 \pm 60 \text{ mg/Kg}$.

2 - Chez le rat, par voie sous cutanée, la dose létale 50 est de 380 ± 100 mg/Kg.

La toxicité chronique. L'administration quotidienne par voie orale de 10 mg/Kg. d'hexadiphane chez le rat et la souris ne provoque aucun phénomène de toxicité, n'exerce aucune anomalie dans le comportement des animaux, ni dans l'aspect de leurs principaux organes.

C - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

La structure générale des diphénylpropylamines, d'où dérive l'hexadiphane, est à l'origine de plusieurs autres dérivés actifs connus appartenant à différentes séries pharmacodynamiques (analgésiques, parasympatholytiques, antispasmodiques).

La gamme d'activité pharmacologique s'étend pour l'hexadiphane, outre les activités antispasmodique et parasympathique, aux activités neuropsychotrope et antihistaminique.

Ce qui a permis dans cette étude de comparer l'hexadiphane aux produits de référence, suivants :

- Papavérine,
- Atropine,
- Scopolamine;
- Bénactyzine,
- Diphénylhydramine,
- Prométhazine

1 - Activité antispasmodique

a) Chez le rat, la méthode d'étude consiste en l'inhibition de propulsion intestinale d'une suspension de charbon animal, par administration intrapéritonéale préalable de la substance à étudier.

Une dose donnée de la substance à examiner est administrée par voie intrapéritonéale, une heure avant l'administration per os de 0,3 ml d'une suspension aqueuse contenant 10 % de charbon actif.

Trois heures après l'injection intrapéritonéale, on sacrifie l'animal, prélève la totalité de l'intestin depuis l'oesophage jusqu'au rectum et dispose l'organe déplié sur une plaque de verre.

Dans le cas des animaux préadministrés par le solvant seul, on découvre toujours du charbon actif dans l'appendice.

A défaut, on considère que la substance injectée a ralenti la propulsion gastro-intestinale d'une manière positive.

Selon la méthode classique on peut déterminer ainsi la dose efficace D.E. 50 en mg/Kg.

C'est la dose exerçant un effet positif sur la moitié des animaux d'expérience.

Dans ce test l'hexadiphane est environ cinq fois plus actif que l'atropine.

La Papavérine est inactive.

b) - Sur l'intestin isolé du lapin - Etude de l'activité spasmolytique musculotrope in vitro.

La méthode utilisée est la recherche de l'inhibition des spasmes provoqués par le chlorure de baryum.

Quelques segments d'iléon sont prélevés sur l'intestin d'un lapin fraîchement tué. Les segments sont suspendus dans une solution de tyrode thermostatisée.

Les mouvements de l'organe sont enregistrés sur un tambour enregistreur.

Les contractions spastiques sont induites par addition de chlorure de baryum.

On enregistre ensuite l'influence des composés à l'étude sur ces contractions.

Les résultats seront exprimés par rapport à la papavérine choisie dans ce test comme unité.

L'hexadiphane a un pouvoir d'activité de 18 ± 5

L'adiphenine est moins active.

L'atropine est quasi inactive dans ce test.

c) - Activité antispasmodique "in vivo"

- Première méthode : elle consiste à enregistrer, chez le chat anesthésié, à l'uréthane, la tension et l'activité spontanée du muscle longitudinal du duodénum, après stimulation faradique du vague cervical.

Dans ce test, l'hexadiphane possède environ deux fois l'activité de l'adiphenine.

- Deuxième méthode est la mesure de la tension, des voies biliaires du grêle et du colon chez les chiens anesthésiés.

L'héxadiphane à la dose de 1 mg/Kg. par voie sous-cutanée provoque une inhibition complète du tonus et des contractions de l'iléon.

Des doses de deux à quatre mg/Kg inhibent l'activité des voies biliaires et du colon.

Dans ce test, l'héxadiphane se révèle deux fois plus actif que l'adiphé-
nine et le dicyclomine.

Dans les mêmes conditions d'expérience, l'héxadiphane ne modifie pas
la tonicité de la musculature utérine ni celle de l'uretère et n'influence pas
le chiffre de la tension sanguine comme le fait la papavérine.

2 - Activité parasymphicolitique

Cette activité est étudiée par l'inhibition des spasmes provoquée par
l'acétylcholine sur l'intestin isolé du lapin.

En comparaison avec l'atropine prise pour unité, on trouve les rapports
d'activité suivants :

Atropine	1,00
Homatropine	0,11
Scopolamine	1,1
Héxadiphane	0,034

L'activité de l'hexadiphane est donc dans ce test de 1/30 de celle de
l'atropine.

Recherche de l'activité mydriatique.

Elle est faite chez la souris.

Après injection intrapéritonéale du produit à étudier, on mesure à inter-
valles déterminés, le diamètre pupillaire.

On considère comme effet mydriatique positif l'augmentation du diamè-
tre de la pupille dépassant 30 unités (une unité = 0,04 mm).

3 - Activité anti-nicotinique

On étudie l'influence de l'héxadiphane sur des tremblements provoqués

chez la souris et les lapins par l'injection de bitartrate de nicotine.

Dans ce test, l'hexadiphan se révèle un antinicotinique de synthèse extrêmement puissant, plus actif que l'atropine, la diphénylhydramine et les antiparkinsoniens de synthèse.

La dose efficace 50 per os chez la souris est de 12 ± 7 mg/Kg.

Par voie intraveineuse, chez le lapin, elle est de 2,5 mg/Kg.

Une deuxième méthode consiste à étudier l'influence de l'héxadiphan sur les tremblements provoqués chez la souris par la trémorine.

La dose orale d'héxadiphan qui protège 50 % des souris est de 31 mg/Kg.

Dans ce test, l'hexadiphan se situe derrière la trihexyphénidyle (Artane).

D - PREMIERS ESSAIS EN CLINIQUE HUMAINE

Cette étude a été réalisée par le Docteur GAUSSEN, sur 30 sujets.

L'hexadiphan était administré par voie orale à la dose de 5 à 15 mg. absorbés avant les repas pendant une durée de 15 à 30 jours.

Cette expérimentation portait sur :

- 2 ulcères gastroduodénaux,
- 5 lithiases vésiculaires,
- 6 dyskinésies biliaires,
- 15 colites spasmodiques.
- 2 syndromes douloureux épigastriques atypiques.

Les deux cas d'ulcères gastroduodénaux étant exclus "l'élément douleur d'origine spasmodique de l'ensemble des malades traités a été remarquablement influencé par la prise régulière d'héxadiphan".

Dans les lithiases vésiculaires et les dyskinésies biliaires, le produit a procuré une sédation extrêmement rapide de la douleur qui n'a pas tendance à réapparaître tant que le malade poursuit les prises quotidiennes du médicament.

Dans le groupe des colites, l'auteur note la disparition rapide de la douleur et l'amélioration apportée sur le ballonnement et l'état nauséux.

Le transit n'est pas influencé par la drogue donc l'hexadiphane est un antispasmodique efficace par voie orale dans :

- 100 % des lithiases biliaires,
- 80 % des dystonies biliaires,
- 85 à 90 % des colopathies.

Enfin, il faut noter que à la dose de 5 à 15 mg. par jour, la tolérance a été parfaite.

E - ETUDE RADIOCINEMATOGRAPIQUE

Sur l'intestin grêle :

Cette étude a été réalisée par les Docteurs PROUX et CURY, à l'Hôpital Intercommunal de Creteil.

Il a été donné à un sujet 10 mg d'hexadiphane par voie orale. 60 minutes après, on procède à une étude radiocinématographique d'une anse jéjunale. Les séquences témoins sont prises 24 heures après sur la même anse.

Les conclusions retirées de cette expérience sont que les contractions sont plus souples, moins violentes sur les séquences enregistrées une heure après absorption d'antispasmodique par rapport aux séquences témoins, et que le diamètre du jéjunum est plus régulier, sans distension entre les zones contractées, les plis mieux dessinés et les progressions également plus régulières.

3. - LE F.F. 725

Il résulte de l'association d'hexadiphane et de Sorbitol et est présenté sous forme d'ampoules buvables de 10 ml. contenant :

- 2 mgr. d'hexadiphane

- 4, 312 g. de Sorbitol.

A - Etude radiocinématographique du grêle :

Une étude radiocinématographique fut entreprise en utilisant le F.F. 725 comparativement au Sorbitol.

Au cours de cette expérimentation, le grêle de 9 malades a été radiocinématographié, 45 minutes environ après ingestion baryté, sans médication tout d'abord puis après absorption de Sorbitol dans 4 cas, de F.F. 725 dans les 5 autres cas.

Les contrôles radiocinématographiques ont montré que l'adjonction de l'hexadiphane au Sorbitol ne modifie pas, aux doses usuelles, le cours habituel du transit intestinal sous Sorbitol.

Le dernier cas étudié a été soumis à une posologie de 5 doses de F.F. 725, soit 20 g. de Sorbitol et 10 mg. d'hexadiphane.

Les contractions ont paru plus souples, plus régulières, sans ralentissement du transit sur les séquences avec F.F. 725 par rapport aux séquences avec Sorbitol et aux séquences témoins.

L'hexadiphane ne semble donc pas modifier l'accélération du transit intestinal déterminée par le Sorbitol.

B - Etude radiologique des voies biliaires après F.F. 725

D'autre part, l'action du F.F. 725 sur les voies biliaires a été étudiée radiologiquement par DARNAUD, VOISIN et leurs collaborateurs.

Cette étude a été effectuée chez dix sujets ne présentant, à l'examen clinique, aucune symptomatologie biliaire.

L'auteur a remplacé le classique repas de Boyden par 4 ampoules de F.F. 725.

Il observe que :

"10 minutes après l'absorption de F.F. 725 l'évacuation de la vésicule débute amenant une visualisation du cystique et du cholédoque".

20 minutes après l'absorption l'évacuation se poursuit, l'image des voies biliaires reste inchangée.

30 minutes après l'absorption, l'image des voies biliaires s'estompe, la vésicule est évacuée à plus de 50 % de son volume initiale".

Cette étude radiologique n'a entraîné aucun incident et, en particulier, pas de troubles du transit digestif.

L'auteur préconise l'emploi de F.F. 725 dans les examens cholécystographiques chez les sujets ayant "une intolérance habituelle pour les graisses ou une répugnance pour le repas de Boyden".

Enfin, DARNAUD et ses collaborateurs ont également effectué des tubages duodénaux en remplaçant l'huile d'olive par le F.F. 725.

C - Etude clinique

GAUSSEN et GORDET ont utilisé le F.F. 725 sous forme d'ampoules de 10 ml. contenant 2 mg. d'hexadiphane et 4,312 g. de Sorbitol.

a) Dans les cholécystites chroniques lithiasiques, l'auteur a observé :

"Une disparition des crises de coliques hépatiques, une disparition de l'état nauséux, une nette amélioration du syndrome de dyspepsie hyposthénique.

Un cas particulièrement démonstratif est rapporté par GORDET; il s'agit d'une femme de 56 ans souffrant depuis quelques semaines de crises de coliques hépatiques.

La cholécystographie par voie orale montrait 5 petites images claires du corps vésiculaire. 3 ampoules de Sorbitol-Hexadiphane furent administrées par voie orale à la place du repas de Boyden, et des clichés ont été pris de 4 en 4 minutes, 10 minutes après l'ingestion. Ils ont montré de fortes contractions vésiculaires, des voies biliaires excrétrices parfaitement opacifiées et morphologiquement normales, et la migration d'une image claire entre l'infundibulum et le col vésiculaire, sans aucune douleur subjective au cours de l'évacuation du cholécyste.

Donc, malgré de fortes contractions vésiculaires, la drogue n'a réveillé dans ce cas aucune crise douloureuse.

b) L'auteur considère que les lithiases vésiculaires sont une bonne indication de traitement aussi bien les médicales que les chirurgicales et en période pré et postopératoire.

c) Dans les séquelles de cholécystectomie, le F.F. 725 a fait disparaître les douleurs dans 70 % des cas.

d) Dans les dystonies biliaires, primitives ou réflexes, l'auteur a obtenu 75 % de succès.

e) Dans les migraines et céphalées d'origine digestives, le traitement entraîne soit une disparition, soit au moins une diminution.

f) Enfin, GAUSSEN a employé le F.F. 725 dans les colopathies fonctionnelles, en particulier dans les colopathies à prédominance gauche, avec dans 70 % des cas : sédation de la douleur, du ballonnement, de l'état nauséux, enfin rétablissement du transit.

VIGUIE a expérimenté le F.F. 725 sur une soixantaine de malades souffrant de phénomènes douloureux épigastriques, de migraines, lenteur et pesanteur digestives, constipation, lithiase vésiculaire, séquelles de cholécystectomie et a obtenu :

- 55 % de bons résultats.
- 40 % de résultats moyens
- 5 % d'échecs.

ETUDE CLINIQUE

Notre étude du F.F. 725 a porté sur 32 malades, vue à l'hôpital intercommunal de Créteil, soit à la consultation de gastroentérologie, soit au cours de leur hospitalisation dans un service de médecine ou de chirurgie.

Nous avons groupé nos malades en trois catégories :

- 1) Les troubles fonctionnels biliaires;
- 2) Les colites spasmodiques,
- 3) Les malades se plaignant de troubles digestifs dont l'étiologie n'a pu être déterminée.

1 - TROUBLES FONCTIONNELS BILIAIRES

Dans la première catégorie nous avons observé l'effet du F.F. 725 sur 14 malades :

a) 12 de ces malades souffraient de troubles fonctionnels biliaires (observations, 18, 29, 16, 32, 1, 3, 4, 5, 9, 7, 11, 10).

- douleurs de l'hypochondre droit plus ou moins intenses, s'accompagnant parfois d'un signe de Murphy.

- état saburral des voies digestives,

- nausées, migraines,

- anorexie,

- troubles du transit à type de constipation.

Une seule malade présentait des images de lithiase vésiculaire.

Chez les autres, l'examen radiologique montrait :

- soit une atonie vésiculaire,
- soit une dyskinésie du cystique.

b) Les deux autres cas (observations 12 et 13) sont particulièrement intéressants; il s'agit de malades se plaignant de douleurs à la suite de cholécystectomie.

OBSERVATION n° 18

Mme B... 55 ans

(Médecine VI)

Soignée pour maladie de Kahler

A présenté : - état nauséux
 - douleurs de la région vésiculaire

Traitement : F.F. 725, 3 ampoules par jour

- début le 13.12.61
- après quelques jours de traitement amélioration très nette des symptômes,
- arrêt le 3.1.62 (3 semaines de traitement) Excellent résultat : douleurs et nausées ont totalement disparu.

OBSERVATION n° 29

Mr P.... Christian, 25 ans

(Dr. THALY)

Soigné pour : Tuberculose pulmonaire

Nausées, douleurs de la région vésiculaire et du cadre colique

Traitement : F.F. 725, 3 ampoules par jour durant 3 semaines

Début : le 17.1.62 - 7.2.62

Résultats : disparition des nausées et des douleurs après quatre à cinq jours de F.F. 725

Donc, bons résultats

OBSERVATION n° 16

Mme C..... Isabelle, 47 ans

(Consultation de Médecine)

Soignée pour : hyperthyroïdie connue depuis 23 ans (MB + 39 %)

Troubles d'ordre vésiculaire

(- discret Murphy
(- nausées
En Mars (- céphalées,
(- état saburral digestif
(
(

Traitement : F.F. 725 3 ampoules par jour

- Début 22.8.61 présentait alors :

- . migraines, nausées
- . douleur de l'hypochondre droit avec irradiation dorsale
- . intolérances alimentaires
- . cholécystographies : vésicule non lithiasique, léger retard à l'évacuation.

- le 19.9.61 : état stationnaire

- le 17.10.61 : très nette amélioration après 7 semaines de traitement.

OBSERVATION n° 32

Mme C..... Germaine, 52 ans

(Chirurgie IV)

Hospitalisée à Créteil pour brûlures très étendue et profondes.

Présente le 5.7.61 un ictère par hépatite qui cède en quelques jours.

Souffrait depuis un certain temps de douleurs de l'hypochondre droit, avec nausées et migraines.

Mise en traitement de F.F. 725 au moment de son départ en convalescence.

Ecrit le 2.11.61 : traitement de 15 jours : aucun trouble fonctionnel depuis, appétit satisfaisant.

Très nette amélioration.

OBSERVATION n° 1

Mme L..... Geneviève, 35 ans

Vue à la consultation de gastroentérologie.

Antécédents : dolichocolon très important, entraînant une constipation très importante (en général, une selle une fois par semaine). Ballonnements, extrême nervosité.

Vient consulter pour des douleurs vésiculaires.

Examens radiologiques : la cholécystographie montre un col vésiculaire très tourmenté.

Traitement : 3 ampoules de F.F. 725 par jour, pendant 15 jours.

Début du traitement : 28.11.61

Nouvel examen le 14.12.61

Le résultat est excellent avec disparition des douleurs.

Le traitement est continué à raison de 10 jours par mois, sous forme d'ampoules buvables.

OBSERVATION n° 3 :

Mme X..., 62 ans

Antécédents : douleurs hépatiques vagues s'accompagnant de migraines.

Pas de crise de colique hépatique nettement vérifiée.

A l'examen, la malade présente un léger subictère.

Traitement : une ampoule matin et soir de F.F. 725 associée à un régime sans sel et hypo-lipidique.

L'amélioration est nettement constatée, mais les migraines persistent.

OBSERVATION n° 4

Mme B... Eugénie, 36 ans

Vue à la consultation de chirurgie le 8.11.61 pour un ulcère gastrique.

En fait, la malade présente des douleurs vagues, sans périodicité réelle, depuis environ 1 an. On note également des nausées matinales, une langue saburrale, des céphalées.

La malade ne se plaint pas de constipation.

A l'examen : pas de signe de Murphy, une cholécystographie par voie orale écarte le diagnostic de lithiase. Néanmoins, le cholédoque apparaît très fin, le cystique est en tire-bouchon et l'évacuation est lente et incomplète après Bladex.

Traitement : Le traitement au F.F. 725, à raison de 3 ampoules par jour est commencé le 25.11.61.

Le malade est revue le 11.12.61 avec une amélioration notable.

OBSERVATION n° 5

Mme Z..... pas d'âge noté.

Antécédents : douleurs vésiculaires avec ballonnements.

Traitement : Deux ampoules par jour de F.F. 725. Dès la fin de la première semaine, la malade constate une diminution importante de ses ballonnements.

OBSERVATION n° 9

Mme L..... Eugénie, 85 ans

Antécédents : douleurs rhumatismales diffuses s'accompagnant d'une légère sclérose hépatique, d'origine vraisemblablement éthylique.

A l'examen ; état saburral des voies digestives s'accompagnant de nausées, mais sans vomissement. Ballonnement abdominal. La région vésiculaire est légèrement sensible. Anorexie.

Traitement : 3 ampoules de F.F. 725 par jour, à partir du 30.11.61

Résultats : La malade est revue le 8.12.61 et le 14.12.61, les résultats sont excellents avec disparition de l'ensemble des signes digestifs.

OBSERVATION n° 7

Mme L..... Marie, 80 ans

Hospitalisée au Service de Médecine.

Antécédents : Episode bronchique qui a d'ailleurs entraîné son hospitalisation.

Présente, lors de son examen, un état sabburral des voies digestives s'accompagnant d'étourdissements, sans hypertension artérielle. Une légère douleur vésiculaire; pas de constipation.

Traitement : A partir du 30.11.61, la malade reçoit 3 ampoules de F.F. 725 par jour.

Résultats : ils sont difficiles à apprécier chez cette malade, en raison de son psychisme un peu particulier. Néanmoins, on observe une disparition de l'état saburral des voies digestives ainsi que la disparition des phénomènes douloureux.

Par contre, nausées et vertiges persistent.

OBSERVATION n° 11

Mme G..... Eugénie, 80 ans

Hospitalisée pour une congestion pulmonaire avec hémiplégie gauche (ramollissement) puis apparition d'une lithiase vésiculaire en Octobre 1961.

A l'examen : anorexie, digestion difficile, crises de colique hépatique nausées, vomissements, constipation chronique.

Examens pratiqués : formule sanguine, B.W. urée, culot urinaire donnent des résultats normaux.

La glycémie est à un gramme vingt huit.

Examens radiographiques : l'estomac (5.10.61) montre une image anormale de la grande courbure, avec zone lacunaire pouvant être due à une gastrite hypertrophique. Au niveau du foie existence de 3 calculs vésiculaires. Une radio de la vésicule au début du traitement, après Bladex, montre une vésicule longue bas située, et un col vésiculaire présentant des images spasmodiques.

Traitement : la malade a été traitée du 22.10.61 au 2.12.61 et a reçu 3 ampoules de F.F. 725 par jour. A ce traitement étaient associés 1 cg. d'Eunoctal, 5 gouttes de Digitaline, 2 mg. d'Artane.

Résultats : Ils sont excellents, avec disparition complète des douleurs, des nausées et des vomissements.

OBSERVATION n° 10

Mme L..... Adrienne, 82 ans

Hospitalisée pour tuberculose pulmonaire et coliques hépatiques.

La malade présente des nausées, des vomissements, des douleurs vésiculaires avec crises hépatiques, un certain degré d'anorexie, des diarrhées.

Traitement : Pendant 1 mois la malade a reçu 2 ampoules de F.F. 725 par jour. A ce traitement était associée de la Belladone en gouttes.

Résultats : Ils sont excellents avec disparition de tous les signes fonctionnels.

L'étude du F.F. 725 a porté d'autre part sur deux syndromes douloureux post-cholécystectomie. La prise quotidienne de F.F. 725 a entraîné de bons résultats, avec disparition ou diminution très nette des douleurs et reprise de l'état général.

OBSERVATION n° 12

Mme N....., 58 ans

Antécédents : Cholécystectomie en 1957, Depuis cette date la malade n'a jamais retrouvé un état digestif normal.

Se plaint depuis 10 jours de douleurs vagues, diffuses, à type de pesanteurs, ayant résisté à un traitement antérieur au Tilia sylvestris alburnum. Cet état s'accompagne d'anorexie et d'asthénie.

A l'examen, le foie déborde légèrement le rebord costal.

Il n'y a pas d'ictère.

Traitement : La malade reçoit 3 ampoules de F.F. 725, le premier jour, puis 2 ampoules, matin et soir, de F.F. 725.

La malade est revue au bout d'une semaine et signale une diminution des douleurs avec amélioration de l'état général.

Le traitement est continué.

OBSERVATION n° 13

Mme C..... Andréa, 43 ans

Vue à la consultation de gastroentérologie.

AntécédentsCholécystectomie pour lithias vésiculaire en février 1961

La malade se porte bien jusqu'en aout 1961

A ce moment, un choc émotif (rupture avec un fils) coïncide avec la reprise des douleurs violentes de l'hypochondre droit, entraînant un amaigrissement net et des crises d'insomnie.

Aucun traitement ne peut la soulager.

Traitement : Le 15.11.61, il lui est prescrit 2 ampoules par jour de F.F. 725. La malade est revue le 29.11.61 avec une amélioration très nette de son état digestif. Les douleurs ont diminué d'intensité. La malade est revue une semaine plus tard : l'amélioration a persisté avec disparition de toutes les douleurs et bon état général.

Excellent résultat.

Ce résultat est un exemple frappant de l'action du F.F. 725 sur les syndromes douloureux fonctionnels d'origine biliaire.

La disparition de syndromes douloureux, qui existaient souvent depuis longtemps, est le résultat le plus intéressant obtenu chez ces 14 malades.

Dans 10 cas, les malades ont vu disparaître les troubles fonctionnels dont ils se plaignaient. Nous les avons rangé dans les très bons résultats.

Les 4 autres malades ont été améliorée par le traitement au F.F. 725, en particulier les douleurs ont disparu, aussi considérons-nous qu'il s'agit de bons résultats.

Cependant la persistance des signes fonctionnels propres à chaque cas nous empêche de classer ces cas dans les très bons résultats.

L'anorexie dans l'un de ces cas, chez l'autre des migraines, enfin chez la dernière, le ballonnement dont elle se plaignait a été diminué par le trai-

tement, mais cette sensation n'a pas totalement disparu. Aussi, avons-nous classé ces 4 cas dans les bons résultats en raison de la suppression de la douleur qui existait depuis longtemps.

2. - COLITES SPASMODIQUES

Le F. F. 725 a été utilisé dans le traitement de 11 colites spasmodiques.

Sur ces onze observations, il y a 8 résultats excellents avec disparition des douleurs, des troubles du transit (diarrhée, constipation), des réactions vésiculaires qui existaient chez deux de ces malades.

Le traitement par le F.F. 725 a duré trois semaines, à raison de trois ampoules par jour, en moyenne.

OBSERVATION n° 22

Mme G..... Zéma

(Service XXV)

Soignée pour : douleurs post-zostériennes intolérables.

- diverticulose sigmoïdienne (lavement baryté le 11.12.61)

- douleurs coliques, avec 7 à 8 selles par jour.

Traitement par le F.F. 725, 3 ampoules par jour

associé à : (. Bismuth : 5 g. par jour
(. Ganidan : 4c par jour
(

- début du traitement le 18.12.61

- Traitement d'un mois

Résultats excellents.

OBSERVATION n° 31

Mme S..... Kera, 42 ans

(Consultation de
Médecine)

Soignée pour - douleurs du cadre collique,

- pas de nausée ni vomissement
- alternance diarrhée, constipation.

Diagnostic : colite spasmodique

Traitement : F.F. 725, 3 ampoules par jour

- début : le 18.1.62

Une semaine plus tard : résultats excellents. Les douleurs ont totalement disparu. Le traitement est poursuivi 3 semaines

Conclusion : excellents résultats sur les douleurs.

OBSERVATION n° 21

Mr. C..... Marcel, 56 ans

- Soigné pour
- colite spasmodique
 - douleurs abdominales
 - plusieurs selles liquides par jour
 - réaction vésiculaire
 - douleur : signe de Murphy
 - nausées le matin, à jeun surtout.

Radios : lavement baryté - colite spasmodique droite.

Traitement F.F. 725; 3 ampoules par jour

- Début le 15.12.61

Au bout de quelques jours, amélioration des symptômes, nausées puis douleurs.

- le 5.1.62 (3 semaines de traitement)

Bons résultats.

OBSERVATION n° 24

Mr. T..... Eugène, 60 ans

(Dr. GASSOT)

Soigné pour : douleurs du cadre colique, alternance de diarrhée et de constipation

Diagnostic de colite spasmodique

Traitement par F.F. 725 : 3 ampoules par jour durant 3 semaines

Associée les 2 premiers jours à de l'Entérovioforme

- début le 27.11.61

Résultats excellents

Disparition totale des douleurs.

OBSERVATION n° 25

Mr. C..... Marcel, 30 ans

(Dr. GASSOT)

Soigné pour - colite spasmodique gauche + neurotonie démontrée clinique-
ment :

- Douleurs du cadre colique

- Alternance diarrhée et constipation

Radiologiquement : côlon gauche spasme

Traitement début le 20.11.61

F.F. 725 : 3 ampoules par jour, pendant 3 semaines

Résultats excellents : disparition totale des douleurs.

OBSERVATION n° 26

Mme L..... Andréa, 43 ans

(Dr. GASSOT)

Soignée pour : colite spasmodique

. douleurs,

. constipation

. fibrome

. neurotonie ++

F.F. 725, 3 ampoules par jour durant 3 semaines

Début le 21.11.61

Résultats excellents

Le Solbitol, essayé auparavant, n'avait donné qu'un résultat moyen

OBSERVATION n° 27

Mr. G..... André, 31 ans

(Dr. GASSOT)

Soigné pour : colite spasmodique

- . douleurs coliques
- . diarrhée importante;

Traitement de 48 h. par Ganidan + F.F. 725

Après, F.F. 725, seul durant 3 semaines

Résultat : excellent

OBSERVATION n° 28

Mr. L..... Bernard, 42 ans

(Dr. GASSOT)

Soigné pour : - diarrhée permanente,

- douleurs sur le trajet colique + hépatomégalie

- + imprégnation éthylique

Traitement (22.1.62) 3 ampoules par jour de F.F. 725, en association à l'entérovioforme, les premiers jours.

Résultats : le 29.1.62, va bien

- La radio (lavement baryté) n'a montré aucune lésions organique

- un examen parasitologique des selles est négatif.

Le 12.2.62, va bien

Les douleurs coliques ont totalement disparu,

Conclusion : résultat excellent

Dans 3 observations, le traitement n'a entraîné aucune amélioration ou seulement une amélioration passagère ou médiocre qui se traduit par une persistance des douleurs.

La première observation est celle de Mme E. Rabia, 19 ans, soignée pour primo-infection et colite spasmodique.

La malade se plaignait de douleurs colitiques. Elle avait plusieurs selles par jour. Les recherches de parasites ont toujours été négatives mais son

origine et ses antécédents permettent cependant de penser que l'existence de parasites pourrait être responsable des douleurs.

OBSERVATIONS n° 20

Mme B..... Rabia

(Médecine VI)

Soignée pour - primo-infection

- colite spasmodique
- douleurs colitiques
- plusieurs selles par jour
- lavement baryté - colite gauche

Traitement : F.F. 725, 3 ampoules par jour

- Début le 18.12.61

Les douleurs ont tout d'abord disparu durant quelques jours, puis réapparition.

- le 9.1.62 (3 semaines de traitement)

Résultat assez médiocre

Les douleurs persistent.

La deuxième malade était traitée pour une tuberculose pulmonaire ancienne.

Le F.F. 725 n'a eu aucun effet sur la colite spasmodique.

OBSERVATION n° 23

Mme O..... Marie, 61 ans

(Consultation Dr. THALY,
Service Villemin)

Soignée pour une vieille tuberculose pulmonaire

Colite spasmodique

Présente des douleurs abdominales intenses

(Antécédents d'appendicectomie, il y a 27 ans)

Traitement le 27.12.61

par F.F. 725, 3 ampoules par jour pendant 3 semaines

Bismuth 1 paquet le matin à jeun

Amibiasine, 9 comprimés par jour

Le 24.1.61 (3 semaines de traitement)

Aucun résultat - les douleurs sont aussi intenses qu'au début du traitement.

La troisième observation est celle d'une colite spasmodique typique chez une malade au terrain psychique particulier.

Le traitement par le F.F. 725 n'a entraîné qu'une amélioration passagère.

OBSERVATION n° 19

Mme M... Fatima, 50 ans

(Médecine VI)

Soignée pour colite spasmodique

- douleurs colitiques

- plusieurs selles par jour

- le lavement baryté montre une colite du colon descendant

Traitement : 3 ampoules de F.F. 725 par jour

- Début le 21.12.61

Amélioration des signes fonctionnels au bout de quatre à cinq jours

- le 19.1.62 (3 semaines de traitement)

Excellent résultat au début, puis reprise des douleurs.

Conclusion : assez médiocre résultat mais la malade présente par ailleurs une certaine tendance à la sinistrose.

Le traitement a entraîné une guérison dans 8 cas, une amélioration passagère dans 1 cas.

Les échecs du F.F. 725, dans les dernières observations peuvent s'expliquer par la possibilité d'une parasitose (Observation 20), ou par l'existence d'une tuberculose (Observation 23).

Dans 9 cas sur 11 le résultat du traitement par le F.F. 725 a été très satisfaisant.

3. - TROUBLES DIGESTIFS, SANS ETIOLOGIE PRECISE

Enfin le F.F. 725 a été utilisé dans le traitement de 7 cas pour lesquels aucun diagnostic précis n'avait pu être fait malgré des investigations cliniques et radiologiques multipliées.

Dans 4 cas amélioration notable (observation 2, 15, 30, 17)

OBSERVATION n° 2

Mme Ca.... 49 ans

Antécédents : Ménopause en cours. Aigreurs gastriques avec lourdeurs digestives. Dyspepsie, nausées.

A l'examen, pas d'ictère ni même de subictère.

Etat psychasthénique certain.

Traitement : une ampoule de F. F. 725 matin et soir, associé à un régime pauvre en graisse.

Revue après 8 jours de traitement. Amélioration.

OBSERVATION n° 15

Mme F..... 70 ans

(Médecine VI)

Soignée pour : - douleurs gastriques

- nausées

- douleurs de la région vésiculaire

Traitement : F.F. 725 , 3 ampoules par jour

- Début le 6.1.62 - 3 semaines de traitement.

- Radios : ptose généralisée des organes abdominaux

- Résultats - aucune amélioration au bout d'une semaine ainsi qu'après 3 semaines en ce qui concerne les douleurs.

- Mais disparition des nausées.

OBSERVATION n° 30

Mr. F.... Roger, 33 ans

(Consultation de Médecine)

Vient consulter pour :

- vertiges après les repas durant la 1/2 h. qui suit,

- nausées

- anorexie

- examen physique entièrement négatif.

Traitement : F.F. 725, 3 ampoules par jour.

Début : le 21.12.61

- Disparition des nausées assez rapidement.

Traitement poursuivi jusqu'à 15.1.62

Bons résultats : persistance d'une légère anorexie.

OBSERVATION n° 17

Mme C.... Marcelle, 47 ans

(Consultation de Médecine)

Soignée pour

- syndrome dépressif de la ménopause

- acroparesthésies nocturnes

Depuis un mois (Octobre 1961) nausées

Traitement : F.F. 725, 3 ampoules par jour durant 3 semaines

Très grosse amélioration, et rapide.

Les nausées ont totalement disparu, le syndrome dépressif paraît s'être amendé.

Dans 3 cas, le traitement par le F.F. 725 n'a entraîné aucun changement. Mais il semble qu'il n'était pas adapté à ces cas d'étiologie imprécise.

OBSERVATION n° 6

Mme C..., 67 ans

Antécédents : Asthme intriqué, bronchite chronique.

Etat de dénutrition important.

Elle présente, lors de l'examen, des douleurs de la région épigastrique et vésiculaire; une anorexie, parfois un état légèrement nauséux ne s'accompagnant cependant pas de vomissements.

A l'examen radiologique, on note un estomac et une vésicule ~~normaux~~ **mais il existe un duodénum mobile.**

Traitement : A partir du 29.11.61, la malade **reçoit** 3 ampoules de F.F. 725 par jour.

Résultats : Amélioration durant la 1re semaine, puis les douleurs ont repris aussi intense qu'auparavant (8.12.61) aucun résultat donc vraiment notable.

OBSERVATION n° 8

Mme D... Marie, 71 ans

Vue à la consultation de chirurgie.

Antécédents : Douleurs abdominales diverses en particulier de l'hypo-chondre droit s'accompagnant de vertiges.

A l'examen, pas de signe de Murphy.

Un examen radiologique datant de 1960 ne peut être interprété car les radios sont mauvaises.

Traitement : En attendant des examens complémentaires, la malade reçoit du F.F. 725 en ampoules, à raison de 3 ampoules par jour, à partir du 30.11.61. La malade revue 15 jours plus tard ne présente aucune amélioration.

OBSERVATION n° 14

Mme R.... Louise, 31 ans

(Consultation de
Médecine)

Vient consulter pour :

- douleurs de l'hypochondre gauche, irradiant dans la région lombaire,
l'épaule gauche, la cuisse.

- le matin au réveil : nausées, gaz.

Traitement : F.F. 725, 3 ampoules par jour

Début : le 23.12.61

Le 6.1.62 : très peu d'amélioration. Le lavement baryté montre :

- un mégacolon,
- boucle de l'angle gauche.

Après 3 semaines de traitement. Il n'y a eu aucune amélioration véritablement notable des symptômes.

EN RESUME

Sur 32 malades chez qui nous avons expérimenté le F.F. 725, 25 ont bénéficié de ce traitement, soit qu'il s'agisse d'un succès complet, soit d'une amélioration importante, en particulier sur la symptomatologie douloureuse.

<u>Dystonies biliaires</u> :	Très bons résultats	10	{ En tout très bons et bons 25 sur 32 <u>soit 78 %</u>
	Bons résultats	4	
<u>Colites spasmodiques</u> :	Très bons résultats	8	
	Bon résultat	1	
	Résultat moyen	1	
	Echec	1	
<u>Troubles fonctionnels digestifs divers</u>	Très bons résultats	1	
	Bons résultats	1	
	Résultats moyens	2	
	Echecs	3	

Ces résultats sont d'ailleurs en accord avec les études qui avaient été faites précédemment par les Dr. GAUSSEN et GORDET d'une part et par le Dr. VIGUIE d'autre part.

TOLERANCE

Le F.F. 725 a été parfaitement toléré chez les malades auxquels nous l'avons prescrit. GAUSSEN et VIGUIE ont également noté cette tolérance satisfaisante. Ils n'ont observé que 2 cas de diarrhée.

CONCLUSION

Au terme de cette étude qui, rappelons-le, a porté sur 32 malades atteints de troubles fonctionnels d'origine biliaire ou colique, nous pouvons d'une part noter la parfaite innocuité et l'excellente tolérance du produit utilisé.

D'autre part, enregistrer, avec satisfaction, la qualité des résultats obtenus dans les troubles fonctionnels biliaires et les colites spasmodiques, ou les symptômes qui leur sont dus représentent à nos yeux l'indication majeure du F.F. 725.

Des échecs ont été observés dans des cas d'étiologie imprécise où les troubles présentés par les malades ne relevaient pas à l'évidence d'un dysfonctionnement biliaire ou d'une spasticité colique.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur F. POILLEUX

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

CAROLI J.

- Société française de Gastroentérologie (Séance du 7 octobre 1956)
In, Arch. Mal. App. Dig. Nov. 1956, 45, n° 11

CAROLI J.

- Les traitements des maladies des voies biliaires.
Conférence à la Faculté de Médecine de Paris. Feuillet du Praticien
1957, n° 13

DARNAUD Ch., VOISION R., LEMOZY J., MASSARIE D., GHADICHAH I.

- Action du FF 725 sur les voies biliaires.
Etude clinique et Radiologique - Toulouse med. Nov. 1961

GAUSSEN L.

- Intérêt thérapeutique en pathologie digestive d'un nouveau corps de
synthèse : le chlorhydrate de 1 - diphényl - 3 hexamethyleniminopro-
pane, ou Hexadiphane associé au d-glucitol.
Sem. Hop. Janvier 1962

GATI T., PLESSIER J. et SVATOS A.

- Effet du Sorbitol et du Manitol sur la micromotilité intestinale.
Pathol. Biol. 2, n° 3-4

MOULLART

- Que peut-on attendre du Sorbitol en gastroentérologie
Concours Med. 14 Février 1959

PLESSIER J.

- Confrontation des actions cholécystokinétiques et cholérétiques de la
cholécystokinine, du Sorbitol, de l'huile d'olive et du sulfate de magné-
sie.
Pathol. Biol. 1960, 8, n° 11-12

PORCHER et CAROLI J.

- Un accélérateur inattendu du transit intestinal.
Soc. Franc. gastroentérologie (Séance du 10 mars 1957), in Arch.
Mal. App. Dig. Juil-Aout 1957

PROUX Ch. et OURY F.

- Etude radiologique et radiocinématographique du Sorbitol, de l'associa-
tion Sorbitol-Hexadiphane (FF 725) et de l'Hexadiphane seul (rapport
non publié).

VIGUIE R.

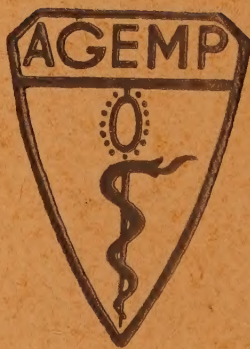
- Le Sorbitol en thérapeutique digestive. Intérêt de son association avec un antispasmodique.
Vie. Med. M.T. 2-1962

VOKAC V. et SVATOS A.

- Le Sorbitol agent de stimulation de la pancréozymine.
Pathol. Biol. 1961, 9, n° 13-14, 15-16

WISSMER

- Etude clinique d'un nouveau produit cholécystomimétique
Praxis, 46, n° 21



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante

PARIS-V.

Téléphone : ODéon 58-94